FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR LE

Dr ODETTE ROBERT

NÉE SCEMAMA DE GIALLULY

EX-EXTERNE DES HÔPITAUX

MÉDAILLE DE BRONZE DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

Née le 11 mars 1900 à Tunis.

LE CHLORURE DE CALCIUM

SES PROPRIÉTÉS CURATIVES AU COURS DES ACCIDENTS SÉRIQUES

Président de thèse : M. LEREBOULLET, *Professeur.*

IMPRIMERIE BERGER-LEVRAULT

NANCY-PARIS-STRASBOURG

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR LE

Dr ODETTE ROBERT

NÉE SCEMAMA DE GIALLULY

EX-EXTERNE DES HÔPITAUX

MÉDAILLE DE BRONZE DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

Née le 11 mars 1900 à Tunis.

LE CHLORURE DE CALCIUM

SES PROPRIÉTÉS CURATIVES AU COURS DES ACCIDENTS SÉRIQUES

Président de thèse : M. LEREBOULLET, *Professeur.*

IMPRIMERIE BERGER-LEVRAULT

NANCY-PARIS-STRASBOURG

1930

PERSONNEL ENSEIGNANT

LE DOYEN : M. ROGER.

Professeurs.

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

Agrégés en exercice.

MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiatrie.
BINET	Physiologie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Otof-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (Fern.)	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens.

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent.

MM.		MM.	
ALGLAVE. . .	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL.	Clinique obstétricale.
AUVRAY. . .	Clinique chirurgicale.	LÉRI.	Clinique médicale.
BASSET. . . .	Clinique chirurgicale.	METZGER . .	Clinique obstétricale.
CHEVASSU. .	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
LE LORIER. .	Clinique obstétricale.	SCHWARTZ. .	Clinique chirurgicale.

Chargés de cours.

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD.	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON MARI

A MES FILS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBOULLET

qui m'a fait l'honneur
de présider cette thèse.

A MONSIEUR LE Dr WEILL-HALLÉ

MÉDECIN DE L'HÔPITAL DES ENFANTS-MALADES

qui a bien voulu nous inspirer cette thèse et qui nous a toujours prodigué ses conseils amicaux. Hommage de notre très grande reconnaissance.

STAGES HOSPITALIERS

1924-1925. M. le Professeur Achard (médecine).
M. le Professeur Hartmann (chirurgie).

EXTERNAT

1925-1926. M. le Dr Rist.
M. le Professeur Duval.

1926-1927. M. le Dr Aviragnet.
M. le Professeur Binet.

1927-1928. M. le Professeur Ombrédanne.
M. le Dr Rudaux.

1928-1929. M. le Dr Weill-Hallé.

INTRODUCTION

L'utilisation dans la thérapeutique de sérums organiques d'origine étrangère donne souvent l'occasion d'observer des accidents d'apparition et d'intensité variables dont nous avons personnellement souffert. C'est pourquoi nous nous sommes efforcés de réunir plusieurs observations dans ce mémoire tendant à démontrer ce qu'il serait bon de faire en pareil cas.

Ces accidents dus soit à la toxicité initiale du sérum, soit à la réaction anaphylactique provoquée par des réinjections plus ou moins éloignées, ont été un peu réduits par l'usage du sérum purifié.

Mais la susceptibilité individuelle ou la sensibilisation antérieure des sujets donnent lieu néanmoins à des accidents pénibles sinon sérieux, chez les adultes notamment, et il n'est pas rare d'observer pendant plusieurs jours, pour ne citer que les plus banaux, des phénomènes thermiques, cutanés, arthralgiques, etc... localisés ou généralisés.

Ces accidents sans être de gravité réelle constituent souvent pendant plusieurs jours une infirmité enlevant tout repos, procurant des souffrances vives.

Diverses médications ont été proposées pour prévenir ou atténuer ces accidents

L'aspirine a souvent pour effet de réduire les douleurs arthralgiques. Elle n'exerce aucune influence

favorable sur signes cutanés, urticaire, démangeaison, cuisson.

Parmi les médications proposées, le chlorure de calcium mérite une mention spéciale.

Préconisé par certains auteurs, notamment par Netter à la suite des travaux de Wright, l'usage du chlorure de calcium s'est répandu dans la pratique médicale.

Mais la technique actuelle qui consiste à faire ingérer même préventivement 2 à 4 grammes de chlorure de calcium par jour ne donne que des résultats bien imparfaits.

Notre maître M. Weill-Hallé, dans le service de qui nous avons fait cette thèse, a préconisé dès 1922 d'en modifier la technique. C'est alors qu'il emploie comme mode d'introduction la voie intra-veineuse et rapporte à l'appui deux observations concluantes qui seront rapportées au cours de cet ouvrage.

Nous nous sommes attachés à vérifier dans le service de diphtérie aux Enfants-Malades cette action favorable du chlorure de calcium par voie intra-veineuse.

HISTORIQUE

Certaines des nombreuses propriétés du chlorure de calcium utilisées en thérapeutique sont connues depuis fort longtemps, puisque déjà, en 1783, Fourcroy, le premier, se servit du « sel marin calcaire », nom primitif du chlorure de calcium, dans le traitement de la scrofule et des états lymphatiques.

Mais ce n'est que plus tard, vers 1801, que l'usage des sels de chaux se répandit dans le traitement des affections bacillaires à la suite des travaux de médecins anglais, Beddoes, J. Wood, Sander, ce dernier considérant la médication calcique « supérieure à tous médicaments dans la scrofule ».

En 1894, Cohen introduisit ce médicament en Allemagne. Giacomini, Marchelli en Italie, et la liqueur antiscrofuleuse de Niemann, si réputée à l'époque, contenait du chlorure de calcium.

En France, Biette et surtout Cazenave en 1847, élargissent son domaine d'action et le considèrent comme très actif dans l'impetigo, l'eczéma, le lupus et en général toutes les affections liées à l'état lymphatique.

En 1884, Rabuteau et Dujardin-Baumetz obtiennent des résultats étonnants dans le traitement du rachitisme, de la phtisie et des adénites tuberculeuses par le chlorure de calcium. Vinner, de Berlin, le considère comme supérieur à l'iode dans ce dernier cas.

Spillmann le considère lui aussi supérieur à l'iode dans toutes les affections où on l'utilise généralement et indique ses propriétés thérapeutiques au cours des arthrites, des épanchements séreux du rhumatisme.

Enfin depuis les travaux de Wright vers 1894 on a étendu et généralisé la médication calcique dans toutes les affections qui s'accompagnent de diminution de la coagulabilité du sang : engelures, œdème aigu, urticaire, *éruption sérique*, etc..., toutes ces affections se traduisant par de l'infiltration séreuse. Et il signale à l'appui deux guérisons obtenues par lui.

Le mode d'administration était alors *per os* et la dose de 15 à 30 grains.

Dans un cas typique d'éruption aiguë avec temps de coagulation égal à huit minutes, l'administration de chlorure de calcium fit en quelques heures descendre ce temps à quatre minutes et le rash disparut ensuite très rapidement.

Et la question du chlorure de calcium, peut-être pour méthodes insuffisamment au point, tomba dans l'oubli.

Ce n'est qu'en 1905 que Netter reprend les expériences si intéressantes de Wright et inspire la thèse de Cousin et attache son nom à l'emploi si précieux du chlorure de calcium contre les accidents sériques. Lui-même fait d'importantes communications. « Je ne connais pas, écrit-il, pour combattre et prévenir l'urticaire, de médicament préférable aux sels de calcium » et à l'appui de cette affirmation il donne un bel exemple de guérison.

Dans son service de diphtérie à Trousseau, Netter fait ingérer du chlorure de calcium en même temps

que l'enfant reçoit l'injection antidiphtérique. Et pour éviter toute cause d'erreur il emploie la méthode alternante, c'est-à-dire un malade sur deux ingérera du chlorure de calcium sans distinction d'âge, d'ancienneté, de gravité de la diphtérie ou de la quantité de sérum injecté.

« Sur 516 enfants, 258 ont pris 1 gramme de chlorure de calcium le jour de l'injection ainsi que les deux jours suivants.

« Il y eut 12 éruptions chez les sujets traités et 25 éruptions chez les témoins. »

Netter pense que c'est plus à l'action antitoxique du chlorure de calcium qu'à son action anticoagulante qu'il attribue ces résultats.

Et il ajoute : « La dose de sels de calcium nécessaire pour prévenir les accidents sériques doit être proportionnelle aux quantités de sérum injecté. »

Depuis, de nombreux thérapeutes ont confirmé ces résultats et Moncany, à qui nous avons fait de nombreux emprunts, apprécie pendant plus d'un an dans le service des douteux, aux Enfants-Malades, la valeur de ce traitement.

Renon rapporte également dans sa thèse l'efficacité du chlorure de calcium donné par ingestion à un malade présentant des poussées urticariennes et des arthralgies postsériques.

Enfin, jusqu'à nos jours la vogue du chlorure de calcium est allée toujours croissante et l'on verra dans ce travail résumées les innombrables applications de ce médicament au cours d'affections paraissant les plus diverses.

LE CHLORURE DE CALCIUM

SES PROPRIÉTÉS PHYSICO-BIOCHIMIQUES

RÉSUMÉ SUCCINCT DE SES DIVERSES APPLICATIONS

La pharmacologie n'emploie que le chlorure de calcium cristallisé obtenu par l'action du vide de formule Cl^2Ca, $2H^2O$. C'est un métal blanc très déliquescent qui doit être exempt de baryum ou d'arsenic.

Le chlorure de calcium diminue l'excitabilité musculaire. — On connaît les expériences de Loeb qui a remarqué qu'un muscle isolé se contracte rythmiquement dans une solution saline et qu'il ne se contracte plus dans une solution de chlorure de calcium.

La thérapeutique s'est emparée de cette propriété nouvelle pour l'utiliser dans les cas où il y a affaiblissement du myocarde qu'il accroît (Lussana) et Lutembacher l'associe simultanément aux cardiotoniques.

Pick, de Lew, Singer ont également démontré l'action cardiotonique et dynamogénétique de ce sel.

Le chlorure de calcium possède une action modératrice sur les centres nerveux (Spillmann), ce qui explique qu'il a été employé comme traitement de l'épilepsie.

Le chlorure de calcium s'exerce sur le tonus végé-

tatif. — Il a une action amphotrope mais à prédominance sympathique et Danielopoulo explique ainsi les effets vago ou sympathicotoniques.

Le chlorure de calcium a une action vaso-constructive très marquée au niveau des muscles lisses en même temps qu'il diminue leur excitabilité comme nous l'avons dit précédemment. De plus Pellé montre en même temps une action inhibitrice sur les sécrétions.

Et dès 1919, Rist et Ameuille, puis Ravina, injectent 5 cm³ à 5 % par voie intra-veineuse de chlorure de calcium dans les hypercrinies et même dans les diarrhées aiguës banales, les vomissements incoercibles. Ce taux de chlorure de calcium a été modifié depuis par ces mêmes auteurs qui fixent comme le meilleur jusqu'à ce jour celui de 1 gramme de chlorure de calcium à 50 % toujours par voie intra-veineuse.

Vedel et Puech ont signalé les bons résultats de cette méthode.

Le chlorure de calcium semble avoir une action humorale sur les éléments nerveux (Petzetakis) et l'emploie parfois avec succès sur la crise d'asthme.

Le chlorure de calcium a une action diurétique (Porges et Pribam-Blum, Aubel et Hanskenecht). — A fortes doses en ingestion ces auteurs ont constaté une disparition rapide des œdèmes avec chute de poids.

Schultze confirme ces résultats et associe le chlorure de calcium au régime déchloruré.

C'est encore d'après les travaux de Blum que Burnand (de Leysin) utilise les propriétés antiphlogis-

tiques du chlorure de calcium dans le traitement des pleurésies séro-fibrineuses.

Le chlorure de calcium est hémostatique. — Ce sont les beaux travaux de Wright en 1893 qui le premier l'emploie en pansement sur les plaies, qui démontrèrent l'augmentation de coagulabilité du sang par l'emploi de ce sel.

Silvestre (1898) pense qu'il agit par un double processus de coagulation et de vaso-construction des vaisseaux, aussi l'emploie-t-il dans toutes hémorragies.

Dastre, Carnot, en France, vulgarisent son emploi comme hémostatique.

Aussi, le voit-on appliquer dans les hémorragies les plus diverses : hémorragies utérines, dentaires, hématémèses, hémoptysies, hémophilie (Wright), purpura hémorragique (Apert), variole et scarlatine hémorragiques (Roger), fièvre bilieuse hématurique (Vincent et Dopter), etc..., hémorragies post-opératoires dans les affections du nez, gorge, oreilles (Galand), etc...

Le chlorure de calcium est antispasmodique. — MM. Rathery et Koulbisky (communication de la Société médicale des Hôpitaux, 1923) rapportent un cas de tétanie post-gravidique net avec signes de Chivosteck, Trousseau et Weiss positifs qui n'avait pas cédé à l'opothérapie parathyroïdienne, mais dont les crises ont disparu par l'ingestion à hautes doses de chlorure de calcium.

Ces auteurs conseillent de combiner à l'*ingestion* qui a une action plus lente mais plus durable, à

l'*injection* intra-veineuse qui pare aux accidents immédiats.

Sainton a de même obtenu de bons résultats par l'emploi de ce médicament dans un cas de tétanie post-opératoire.

Enfin le chlorure de calcium est anticlasique. — C'est M. Netter le premier qui s'inspirant des travaux de Wright a mis en lumière cette nouvelle propriété du chlorure de calcium en l'utilisant contre les accidents sériques.

Sa technique était de l'employer *per os* à hautes doses (6 à 8 grammes par jour) chez tous sérothérapisés avant même qu'apparaissent les accidents d'anaphylaxie sérique afin de les prévenir.

Les résultats ont été favorables et pendant de longues années ce fut le seul traitement des accidents sériques.

En 1920, M. le professeur Sicard avec ses internes, MM. Paraf et Forestier, reprend cette question. Il essaie la voie intra-veineuse et lui reconnaît des propriétés hémoclasiques favorables immédiates. Seulement les sensations désagréables que ressent le patient qui refuse toute autre injection lui font abandonner le chlorure de calcium en faveur du carbonate de soude qui « a lui aussi des propriétés anticlasiques et ne provoque aucune sensation anormale ».

En 1922, plusieurs communications sont faites à la Société Médicale des Hôpitaux tendant à démontrer les bienfaits thérapeutiques du chlorure de calcium par injection intra-veineuse. Pellé démontre le choc hémoclasique qui se produit cinq à dix minutes après

l'injection intra-veineuse et qui se traduit par une leucocytose qui diminue de moitié. M. le professeur Widal et son école prouvent que non seulement il se traduit par une leucopénie marquée, mais encore par une hypercoagulabilité du sang, une hypotension artérielle et une chute de l'indice réfractométrique du sérum.

Notre maître M. Weill-Hallé et Chabanier puis avec Turpin essaient la médication calcique par voie intraveineuse dans les accidents de la sérothérapie. Ils obtiennent des résultats excellents qui sont consignés dans les deux observations que nous avons également rapportées dans cet ouvrage.

C'est ainsi que, dans son service de diphtérie aux Enfants-Malades, M. Weill-Hallé nous a fait appliquer sa méthode dont nous publions plus loin les résultats.

Seulement nous avons employé le chlorure de calcium simplement d'une façon curative, car nous avons expérimenté particulièrement sur l'enfant qui, on le sait, ne montre souvent pas d'intolérance au sérum.

Puech a également signalé les bons résultats obtenus de la même façon contre l'urticaire.

ANAPHYLAXIE

PATHOGÉNIE DE LA MALADIE DU SÉRUM

Il y a une vingtaine d'années, au cours d'une croisière scientifique, Ch. Richet et Pertier découvrirent l'anaphylaxie à la suite de leurs travaux sur les propriétés de poisons extraits d'Actinies.

« Nous appelons, disent-ils, anaphylaxie, la propriété dont est doué un venin de diminuer au lieu de renforcer l'immunité lorsqu'il est injecté à dose mortelle. »

Et à l'appui de cette définition donnent un bel exemple de propriétés anaphylactiques.

A un chien neuf on fait une injection de ce poison, mais en quantité telle, qu'il est incapable de le tuer, et ce chien tolère parfaitement bien son injection.

Quinze jours après si on lui fait une deuxième injection de ce même poison en quantité égale à la première injection, il y a mort rapide de l'animal.

Celui-ci *sensibilisé* par une dose « préparante » d'Actinies meurt d'accident anaphylactique par et pour une même dose du même produit. C'est la dose « déchaînante ».

L'année suivante, en 1903, Arthus décrit un phénomène qui désormais porte son nom.

Il injecte à un lapin neuf du sérum de cheval asep-

tique. Il ne se produit aucun accident ni primitif ni tardif. « Le sérum de cheval n'est pas toxique pour le lapin. » Si on laisse s'écouler quelques jours et qu'on injecte une faible dose de ce même sérum de cheval alors que le lapin est encore sensibilisé, on observe alors des accidents toxiques locaux et généraux : production d'œdème local, dégénérescence caseuse, rougeur, cuisson puis gangrène au lieu d'injection et suivant l'exagération de la sensibilité de l'animal, on observe parfois des accidents de chocs redoutables : vomissements, hyperthermie, mort.

Ou alors après ces accidents s'ils ne sont pas mortels il y a retour assez rapide à l'état de santé (crise anaphylactique).

Il donne le nom à ces phénomènes dits d'Arthus, de séro-anaphylaxie active. De ces deux expériences il résulte pour l'une comme pour l'autre que l'anaphylaxie est *spécifique*, c'est-à-dire que pour observer ce phénomène l'injection seconde doit être de même nature que l'injection première.

De plus on voit que deux états antagonistes se développent parallèlement : l'immunité et l'anaphylaxie. Pour que le premier état prenne naissance, il doit être précédé d'anaphylaxie.

Voyons maintenant en quelques mots ce que l'on peut observer dans la pratique courante consécutivement à une première injection de sérum.

Ce sont soit des accidents immédiats, avec malaise général, rougeur locale, érythème localisé et fugace. En vingt-quatre heures tout rentre dans l'ordre.

Plus communément, ce que l'on voit presque cou-

ramment ce sont des accidents tardifs, appelés maladie du sérum. Du sixième au huitième jour après la première injection, alors même que le malade peut encore être sous l'influence du sérum, on observe une augmentation de la température avec éruption urticarienne quelquefois localisée, le plus souvent généralisée et le plus souvent aussi très prurigineuse. Elle s'accompagne toujours d'une diminution de pression artérielle et d'une diminution de la coagulabilité sanguine.

Un autre accident qui peut être contemporain ou succéder à l'éruption est l'arthralgie.

Arthralgies multiples plus souvent des grosses que des petites articulations, plus fixes que celles du rhumatisme articulaire aigu, avec gonflement, œdème, parfois hydarthrose. Urticaire et arthralgies constituent les accidents tardifs redoutés de l'injection de sérum.

Enfin signalons quelques accidents spéciaux tels que faux croup à la suite d'injection de sérum antidiphtérique, méningite à la suite de sérum antiméningococcique déterminant la pseudo-rechute de méningite sans aucune gravité.

Le phénomène d'anaphylaxie proprement dit ne s'observe qu'à la suite d'une deuxième injection d'un même sérum alors que le sujet est encore sensibilisé ou en état d'allergie comme l'appe'le Van Pirket. C'est a'ors un état de choc, état nauseux, hypothymies, chute de la pression artérielle diminution de la coagulabilité sanguine et localement on peut voir apparaître un phénomène d'Arthus.

Or, à la suite de quels phénomènes observe-t-on des accidents d'ordre toxique? Et tout d'abord les observe-t-on toujours?

Si chez l'adulte il est quasi constant de voir apparaître au huitième jour la poussée d'urticaire, il n'en est plus de même chez l'enfant.

Dans le service de diphtérie aux Enfants-Malades, il nous a été donné de voir qu'au contraire la plupart des enfants ne répondent pas à l'injection de sérum ou si peu que cela passe inaperçu et, d'après une statistique faite en 1905 dans ce service, on ne relève que 14 % d'enfants qui font des érythèmes.

Il en est d'autres — et c'est la grande minorité — qui présentent les mêmes réactions que l'adulte.

Or il est impossible à prévoir qui fera ou qui ne fera pas d'urticaire. Tel qui a reçu de grosses doses de sérum pour diphtérie maligne peut ne pas faire d'éruption, alors qu'une minime dose chez le voisin peut déterminer une formidable éruption.

En cas de réinjection chez un sujet qui avait antérieurement présenté des accidents toxiques, l'érythème sera généralisé plus précoce, accéléré et renforcé.

Bien des hypothèses ont été émises pour expliquer ces accidents.

Pour Wright, l'éruption sérique traduit une véritable « hémorragie séreuse » par suite d'une diminution de coagulabilité sanguine et Shere a pu reproduire l'urticaire chez le chien par des injections anti-coagulantes de peptone.

Pour Netter, l'urticaire serait comparable à certains œdèmes toxi-infectieux, due à une rupture de

l'équilibre normal des ions métalliques de l'organisme, par exemple de l'ion sodium. Or le calcium est antagoniste du sodium.

Milkovitch considère le mécanisme de choc comme un déséquilibre brusque des colloïdes sanguins et cellulaires.

Hamburger d'abord, sur le sérum antistreptococcique Arthus, puis Von Pirket et Schick recherchent la relation qui peut exister entre les accidents sériques et les modifications du sang consécutives aux injections de sérum.

Seulement ces auteurs s'occupent surtout des effets de la réinjection.

Franconi, dans le service de Mya, à Florence, conclut à une relation étroite entre les érythèmes du sérum et la réaction de précipitation que fournit le sang de sujets injectés au sérum qui font des réactions sériques.

Cependant il n'a pu déceler de précipitines chez les sujets qui ne présentent pas d'éruption.

« L'urticaire, dit-il, est accompagnée, précédée ou suivie de formation de substances précipitantes dans le sang. » Il concède néanmoins que des précipitines peuvent apparaître sans accident sérique évident.

Marfan et Play utilisent la technique de Franconi et essaient de vérifier ses hypothèses.

Mais alors ces auteurs séparent nettement en groupes différents les accidents qui sont ou non imputables au sérum.

Chez les enfants qui n'ont aucune réaction sérothérapique, il n'y a pas de précipitines.

Chez ceux qui font un érythème scarlatiniforme ou morbilliforme généralisés et fébriles qu'ils rayent du cadre des accidents sériques et qu'ils considèrent d'origine infectieuse surajoutée, la réaction de précipitation est négative.

Enfin dans les cas de maladie du sérum nets (érythèmes localisés ou généralisés, fugaces, arthralgies, myalgies), ils observent que si le cas est léger, apyrétique il n'y a pas de séro-précipitation. S'il est généralisé, fébrile, on trouve des précipitines.

Leurs conclusions sont les mêmes que celles de Franconi, et disent-ils, si dans les cas localisés légers on ne trouve pas de précipitines c'est que la réaction doit être très faible et non appréciable par leurs moyens de recherches.

Lemaire qui étudie aussi la question conclut que : la séro-précipitation est toujours absente chez l'enfant qui ne présente pas d'accidents sériques; que les anticorps précipitogènes se développent chez ceux qui font des érythèmes nettement d'ordre sérique, et parmi ces érythèmes il range l'érythème marginé aberrant de Marfan, et morbilliforme qui s'accompagnent de production de précipité; que seul l'érythème scarlatiniforme s'en écarte car il n'y a pas de précipitines.

A la suite de la communication de Marfan et Le Play, Widal et Rostaine estiment que les conclusions sont insuffisantes pour expliquer le mécanisme des érythèmes sériques, la réaction de précipitation qu'ils ont observée *in vitro* sur un sérum de cheval préparé est évidente.

Seulement *in vivo* ce même sérum injecté à l'homme dans les veines à doses thérapeutiques ne détermine aucun accident sérique.

Actuellement, les recherches sur la pathogénie des accidents sérothérapiques restent encore dans le domaine de l'hypothèse.

MODE D'ADMINISTRATION DU BROMURE DE CALCIUM

POSOLOGIE

Netter, qui a rénové la méthode de Wright, administre le chlorure de calcium *per os* au cours des accidents anaphylactiques, surtout à titre préventif.

La dose employée était chez l'enfant 10 à 20 centigrammes par année d'âge, dans du jus d'orange, pour en masquer la saveur désagréable.

Chez l'adulte, de 1 à 8 grammes par jour, sans prolonger ce traitement plus de deux ou trois jours à la fois.

Carnot ainsi que beaucoup de thérapeutes se rallient au procédé de Netter. De même ils préconisent des doses fractionnées par cures discontinues. Et Carnot attribue l'insuccès du traitement à des doses trop élevées de calcium dépassant alors un certain seuil de concentration. Et on sait qu'un excès de calcium exerce une action inverse de celle que produit une dose faible, c'est-à-dire une diminution de la coagulabilité sanguine.

La voie sous-cutanée a été préconisée par Coleman. Mais elle est fort douloureuse et produit de terribles escarres, lentes à cicatriser. Aussi tous sont d'accord pour bannir ce mode d'introduction (Spillmann, Wright, Carnot, etc...).

En 1902, Silvestri emploie le chlorure de calcium comme hémostatique, par voie intra-veineuse.

Sicard et Paral, comme nous l'avons déjà signalé, ont rénové la voie intra-veineuse. .

Rist, Ameuille et Ravina la mirent au point et il est devenu d'un usage courant de se servir d'ampoules de 1 cm^3 de Cl Ca dosé à 50 %.

Enfin, Weill-Hallé, Chabanier et Turpin la répandirent dans le domaine de la sérothérapie.

DES DIVERS MOYENS PROPOSÉS
POUR
COMBATTRE LE CHOC ANAPHYLACTIQUE

Wright, en même temps qu'il publia ses résultats probants sur le chlorure de calcium, démontre une même action favorable par le lactate de calcium qui par voie sous-cutanée ne donne pas lieu aux accidents que donne le chlorure.

Sicard préfère au chlorure le carbonate de chaux qui ne donne jamais lieu à aucun incident.

Lumière et Mme Malespierre (1) démontrent l'action sédative de l'hyposulfite de magnésium sur le système nerveux qui, lorsqu'il est injecté à dose déchaînante ou encore par injection précoce, est un moyen de protection contre les chocs anaphylactiques.

Legrand (2) considère que l'urticaire est produit par le passage dans le sang d'hétéro-albumine seulement chez les sujets atteints d'insuffisance pancréatique, aussi conseille-t-il l'emploi de la pancréatine administrée parallèlement à l'injection de sérum.

Récemment, M. le professeur Lereboullet et Boulanger-Pillet ont essayé l'Éosinate de Césium en injection intra-veineuse à la dose de 5 cm³ à 6 % pour

(1) Lumière et Mme Malespierre, *Gazette des Hôpitaux*, 1928.
(2) Legrand, *Presse Médicale*, décembre 1928.

combattre les accidents de réinjection, les essais ont été faits à la suite des travaux de Goujerot et Peyre qui emploient ce médicament pour combattre les accidents de chocs et en particulier les accidents arsénobenzoliques.

Ce produit semble avoir donné quelques bons résultats mais il reste encore à l'étude.

Tous ces essais n'ont guère prévalu et c'est aujourd'hui le chlorure de calcium qui prédomine dans le traitement du choc.

OBSERVATIONS NON PERSONNELLES

PREMIÈRE OBSERVATION
DUE A LA BIENVEILLANCE DE M. WEILL-HALLÉ

MM. Weill-Hallé et Turpin, dans une communication faite à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (séance du 8 décembre 1922), rapportent le cas d'un malade atteint d'arthrite blennorhagique séro-purulente guérie par sérothérapie intra-articulaire. Anaphylaxie sérique et injection intra-veineuse de chlorure de calcium.

« Nous injections 20 cm^3 sérum anti-gonococcique-intra-articulaire, 20 cm^3 dans le tissu cellulaire voisin et 2 cm^3 de chlorure de calcium intra-veineux pour juger des effets préventifs de ce produit.

« Réaction sérique le soir même, six heures après l'injection mais ne se manifeste, malgré l'état d'anaphylaxie du malade, que par une élévation passagère de température à 38°, l'apparition de placards érythémateux, d'éléments urticariens, d'urticaire géante de la face. On n'observe ni phénomènes généraux inquiétants ni rhumatisme sérique, et les phénomènes cutanés ont presque disparu au bout de vingt-quatre heures. »

DEUXIÈME OBSERVATION
DUE A LA BIENVEILLANCE DE M. WEILL-HALLÉ

Cette observation, rapportée par MM. WEILL-HALLÉ et CHABANNIER, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris de mars 1922, montre l'efficacité du chlorure de calcium intra-veineux dans les accidents sériques provoqués par l'introduction de sérum antigonococcique au cours, ici encore, d'un rhumatisme blennorhagique.

« Après 3 injections de sérum Pasteur, restitution presque *ad integrum* du jeu des articulations. Mais, deux jours après, température à 38° 8 puis 39° — arthralgies violentes — érythème sérique morbilleux, d'abord sur les avant-bras, puis généralisé.

« Après 12 cm^3 de chlorure de calcium à 50 % intraveineux, la température baisse, les arthralgies et l'érythème sont très atténués. Tout disparut à la suite d'une deuxième injection semblable.

« Dans ces deux observations presque calquées l'une sur l'autre, la sérothérapie a déterminé, comme il arrive fréquemment chez l'adulte après injection de tout sérum animal, une vive réaction à déterminations multiples cutanées et articulaires. »

Tenant compte des travaux de S. A. WRIGHT et de NETTER, nous avons essayé de réduire ces accidents par le chlorure de calcium. Seulement nous modifions leur technique et au lieu de l'*ingestion*, nous faisons une *injection* intra-veineuse de chlorure de calcium qui nous a donné des résultats très favorables.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION I

Christiane L..., 3 ans, entre à l'hôpital des Enfants-Malades le 9 mai 1929. Jusque-là, bien portante, puisqu'elle n'a jamais présenté de maladies d'enfance; née également de parents bien portants, la fillette refusa le 8 mai, c'est-à-dire la veille de son entrée à l'hôpital, tout aliment, à l'exception d'un peu de lait. Cependant l'enfant ne tousse pas, n'a ni vomissements ni diarrhée, enfin n'a pas de température. Le médecin n'est pas consulté.

Le lendemain néanmoins, comme l'enfant ne veut pas s'alimenter, la mère la conduit à l'hôpital aux fins d'examen. C'est alors qu'un examen de la gorge la fait entrer au service de la diphtérie.

L'enfant est pâle. Température 37° 7.

Quatre ou cinq petites fausses membranes caractéristiques sur l'amygdale gauche, et une petite également sur la droite reposant sur une muqueuse hyperemiée. L'examen bactériologique est d'ailleurs positif. Pas de ganglions maxillaires.

Rien aux poumons, rien au cœur, foie et rate non perceptibles. Pas de P. V.

L'examen des urines révèle l'absence d'albumine, et la cuti pratiquée systématiquement chez tous les petits malades se montre négative. Il n'a pas été pratiqué de vaccination antidiphtéritique. On lui injecte à son entrée

80 cm³ de sérum moitié intra-musculaire, 1/2 sous-cutanée, représentant 20.000 unités.

Pendant les sept jours suivants, on lui injecte en tout, toujours en empruntant les deux voies précitées 420 cm³ de sérum cependant que le sixième jour de l'injection la gorge s'est complètement nettoyée.

A ce moment, apparaît une éruption sérique intense à type morbilleux sur la face externe des bras, les mains, le dos, la face interne des cuisses et jambes. Le tout s'accompagnant d'une poussée ganglionnaire au niveau du cou (poussée sérique) et d'une température à 39° 3. L'enfant est pâle, abattue. Pas de grattage. C'est alors que le Dr Weill-Hallé nous conseille de faire une injection intra-veineuse de 1 cm³ de chlorure de calcium à 50 %. L'injection ne fut suivie, nous semble-t-il, d'aucune réaction si ce n'est une très légère accélération du pouls. La température qui était à 37° 8 avant l'injection est, le soir, à 39°. A ce moment, l'éruption paraît être restée stationnaire. Le lendemain matin, température 38° 2, mais on note une extinction partielle de l'éruption qui a disparu sur les bras, les mains, le dos, mais persiste aux jambes.

On ne repratique pas d'injection de chlorure de calcium.

Mais l'état général décline dans les jours suivants, la température est élevée 39° 4 et remonte encore ensuite à 40°. La respiration est difficile et superficielle, le foie est gros et douloureux, pouls rapide incomptable, hyperthermie à 41 et la mort survient au milieu de ce syndrome secondaire par convulsions le 23 mai.

OBSERVATION II

Raymonde H..., 7 ans, est envoyée à l'hôpital des Enfants Malades par un médecin le 11 avril 1929.

Dès l'avant-veille, l'enfant s'est plaint de la gorge, ce qui ne lui est pas habituel, s'enrhume, perd l'appétit, présente une température à 37° 6.

A son entrée, on apprend que l'enfant a eu comme maladies antérieures la rougeole et les oreillons, qu'elle n'a pas été vaccinée contre la diphtérie, qu'elle n'a jamais reçu de sérum, mais que, fait important, la diphtérie sévit dans son entourage à Clamart.

A l'examen, on note une grosse fausse membrane enchâssée dans la muqueuse du pilier antérieur gauche et débordant sur l'amygdale correspondante. A droite, une petite fausse-membrane également. Tuméfaction des ganglions sous-maxillaires à gauche. L'enfant, qui ne tousse pas, a cependant une voix voilée; la température s'élève à 38° 4. L'examen des divers appareils se montre satisfaisant, la cuti est négative. On note quelques traces d'albumine dans les urines. L'ensemencement de la gorge est positif; suivant la technique adoptée dans le service on lui injecte du sérum moitié intra-musculaire, moitié sous-cutané. Ceci pendant trois jours, après quoi la gorge est nette.

On continue pendant une dizaine de jours une dose d'entretien, car le cinquième jour apparaît une paralysie du voile (rejet des aliments liquides, nasonnement de la voix, luette inerte) et on associe strychnine et surrénale.

Le huitième jour apparaît une éruption sérique légère s'accompagnant cependant d'une température à 39° mais qui ne dure que trois jours.

Un ensemencement pratiqué le 23 avril se montre négatif et l'on cesse tout sérum. On trouve néanmoins toujours quelques traces d'albumine dans les urines. Le seul traitement reste donc strychnine et surrénale.

Le 3 mai, nouvelle poussée d'éléments urticariens, particulièrement sur les jambes et les bras, d'aspect purpurique avec un signe net du lacet. Mais il n'est pas prurigineux. La petite malade, très pusillanime, ne veut pas subir d'intra-veineuse et nous n'insistons pas. Cependant, cette urticaire dure déjà depuis huit jours, sans tendance à la régression, au contraire. Nous décidons alors l'injection intra-veineuse de 1 cm^3 de chlorure de calcium à 50 %. Celle-ci n'est pas terminée que l'enfant, cependant avertie, crie, est prise de peur, elle grince des dents, se plaint de chaleur dans la bouche, puis dans les bras. Et c'est tout. La fillette reprend confiance.

Nous avons noté pendant l'injection qui n'a été douloureuse à aucun moment, une légère conge tion et sudation de la face. Le pouls, qui était au début à 87 est, de suite après l'injection 93, 5 minutes après 88.

La tension artérielle est restée sensiblement la même 6-10 avant, 6-10 1/2 après. La température de 37° 5 est montée à 38°. Enfin, cinq heures après l'intra-veineuse, l'urticaire avait presque disparu et le lendemain matin il n'y en avait plus trace.

Ainsi, il a suffi de 1 cm^3 de chlorure de calcium à 50 % pour faire disparaître un urticaire qui durait déjà depuis plus de huit jours.

La malade est sortie le 5 juin complètement guérie de sa paralysie velo-palatine qui la fit rester si longtemps dans le service.

OBSERVATION III

Jeanne A..., 12 ans, née de parents aujourd'hui décédés, est dirigée sur l'hôpital des Enfants Malades, par une œuvre de protection de l'enfance, le 9 juin 1929. Deux ou trois jours auparavant, l'enfant s'est plaint de la gorge, la fièvre était à 37° 5, la voix très légèrement modifiée, l'appétit diminué. Celle-ci, qui n'a pas reçu d'anatoxine antérieurement, n'est pas alors soumise à l'action du sérum.

Cependant, le mal de gorge persistant et la notion de quelques cas de diphtérie dans l'établissement font qu'elle est amenée dans le service de diphtérie.

Comme antécédents personnels, on note que la fillette eut dans sa toute enfance la coqueluche, la rougeole, les oreillons. Le 9 juin, elle se présente à nous avec une toute petite fausse-membrane sur l'amygdale droite. Angine bénigne à bacillès de Loffler qui fait qu'elle reçoit en tout, en six jours de temps, 200 c n de sérum, soit 16.000 unités, mais dont 120 c n ont représenté la dose efficace.

La cuti est positive, ce qui est logique chez cette enfant de 12 ans. L'albumine dans les urines est nulle.

Le sixième jour commence à apparaître une légère éruption sérique, mais cependant la fièvre est à 38° 7, puis le soir à 39° 5.

Le lendemain matin, à notre visite, l'enfant est couverte, envahie d'énormes placards à la fois de type urticarien et orti à la face, aux cuisses, aux plus de flexion, mais c'est surtout aux jambes, au dos, aux fesses qu'ils se montrent avec le plus d'intensité.

Le prurit est pénible, intolérable parfois.

Mais à part cet état sérique, ce qui frappe, c'est l'état

d'asthénie très marqué. La fillette est abattue, prostrée, insensible à ce qu'on lui dit ou fait, pâle. Le pouls est rapide, mal frappé, arythmique. L'abdomen, mais surtout la région appendiculaire, est très douloureuse et la défense nette. La rate n'est pas palpable, les ganglions sont nombreux, petits et durs dans les régions cervicale et inguinales.

Enfin la tension est basse 4-6, 5; la température à 38°. Devant ces phénomènes, nous songeons à une manifestation interne viscérale, congestive, toxique d'origine également sérique qui s'est traduit extérieurement par un érythème d'une très grande intensité, et nous n'hésitons pas à recourir à l'injection intra-veineuse de 1 cm de chlorure de calcium à 50 %.

Après avoir observé les phénomènes habituels, sensation de sécheresse dans la bouche, de chaleur dans tout le corps, l'espace d'une minute, nous observons que le pouls devient de suite plus ample, mieux frappé à 86 au lieu de 92. La tension, une heure après l'injection, est déjà remontée à 6-9,5.

Deux heures après, nous revoyons la petite malade. L'érythème de la face a disparu; sur le reste du corps, il a énormément pâli et de la teinte rouge qu'il avait deux heures plus tôt est devenu bleuâtre, il n'est plus prurigineux. La température a remonté de quelques dixièmes comme on l'observe couramment après chaque injection, à 38° 4. Mais le lendemain, véritable résurrection. La malade est à demi-assise dans son lit, un journal en mains, la figure reposée, l'érythème complètement et totalement disparu. A peine de ci de là, quelques légers éléments qui pourraient peut être rappeler ce que fut l'énorme éruption de la veille.

L'abdomen n'est plus du tout douloureux. Le pouls régulier, bien frappé, la température à 37° 3. Trois jours après, un nouvel ensemencement montre une culture nulle en bacille diphtérique et l'enfant sort guérie le 27 juin.

OBSERVATION IV

Malade : Juliette A..., 25 ans, infirmière aux Enfants-Malades, entrée dans le service de diphtérie le 23 octobre 1929. Reçoit 240 cm³ de sérum. Le 31, éruption sérique qui se généralise et devient prurigineuse les jours suivants. Le 2 novembre, arthralgies multiples (genoux, coudes, insomnie). On lui fait ce jour 1 cm³ de chlorure de calcium. Tension 14-6 ne change pas après injection. Pouls de 78 passe à 85.

Le 3, douleurs persistent, accentuation de l'éruption qui forme de gros placards ne laissant presque pas voir de peau saine. Cependant, elle est moins prurigineuse. Injection de 1 cm³ de chlorure de calcium.

Le 3, les arthralgies anciennes ont disparu. Douleurs aux épaules et lombaires.

Injection de 1 cm³ de chlorure de calcium.

Le 4, on lui fait 2 cm.³ de chlorure de calcium.

Le 5, éruption et arthralgies ont complètement disparu et la malade retrouve son sommeil.

Sortie le 18 novembre lorsque réaction bactériologique ne décèle plus de bacilles de Loffler.

Ainsi donc, dans cette observation l'éruption a été jugulée en cinq jours, les arthralgies sériques en trois jours.

OBSERVATION V

Marie-Louise C..., 13 ans, se plaint de la gorge le 14 juin, s'accompagnant d'anorexie, de dysphagie et fièvre. Le 15, elle entre dans le service de la diphtérie avec une angine maligne à fausses-membranes tapissant tout le fond de la gorge. L'haleine est très fétide. La température à 38° 5. L'enfant abattue. L'examen bactériologique confirme le diagnostic de diphtérie. La cuti est positive, la recherche de l'albumine est négative.

Devant ce tableau alarmant, on lui fait d'emblée 50 cm^3 de sérum antid phtérique intra-veineux, auquel on associe strychnine et surrénale afin de parer au plus tôt aux accidents toxiques. Puis on continue la thérapeutique selon la forme habituelle.

Le 21, la malade qui a reçu 400 cm^3 de sérum, n'a plus de fausse membrane, mais une éruption sérique apparaît, éruption légère qui ne dure que trois jours, c'est-à-dire jusqu'au 23. Néanmoins, pendant ce temps et durant une période de 8 jours, on continue une dose d'entretien à raison de 10 cm^3 par jour.

Le 26, nouvelle éruption sérique, un peu plus intense que précédemment, avec une température à 37° 7 et qui elle aussi dure trois jours.

Le 1er juillet, alors que le sérum était supprimé depuis deux jours, puisque l'ensemencement s'est montré négatif, apparaît pour la troisième fois un urticaire sérique. Celui-ci, de type ortié, envahit le visage, les bras et jambes. De plus, il est prurigineux. La température est à 39°. La fillette est agitée. Les démangeaisons la tiennent dans un état d'insomnie. Le lendemain, le choc sérique ne s'étant

pas modifié, on pratique suivant la technique habituelle 0 gr. 50 de chlorure de calcium intra-veineux. Durant quarante secondes, la malade s'est plaint d'une sensation de chaleur dans la bouche avec grincement de dents, puis sensation qui se propage aux extrémités.

Le pouls qui était à 95 est, dans la minute qui suit l'injection, 98. Cinq minutes après, il est à 91.

La tension artérielle n'est pas modifiée. La t mpérature est montée une heure après de 38° 2 à 38° 4. Quatre heures après l'injection intra-veineuse, les éléments urticariens ont complètement disparu. La température est revenue à la normale et la malade retrouve son sommeil.

Une seule injection a suffi pour faire cesser cet état de choc anaphylactique se manifestant sous forme de poussées d'urticaire successives à trois reprises différentes. Nous avons minutieusement observé la malade pendant douze jours encore et il ne s'est plus jamais manifesté d'accidents sériques qui ont été manifestement subjugués sous l'influence de la thérapeutique calcique.

OBSERVATION VI

Odile H..., 5 ans, entre dans le service de diphtérie le 17 juin. Celle-ci, malade depuis cinq jours, se présente à nous avec deux fausses membranes, une sur chacun des piliers antérieurs et un gros ganglion sous-maxillaire à gauche. Ne tousse pas. Voix voilée, température à 37° 6. On trouve quelques traces d'albumine dans les urines. La cuti est négative.

L'enfant reçoit en tout 310 cm^3 de sérum ordinaire en sept jours. Le septième jour, l'enfant se montre grognon et atteinte d'un érythème sérique de type ortié, très prurigineux sur le cou, la nuque, le dos, les avant-bras surtout. Nous lui faisons ce jour même 0 gr. 50 de chlorure de calcium intra-veineux. L'injection à peine terminée, l'enfant se plaint de chaleur intense dans la bouche, puis dans les bras et les doigts. Une légère pâleur du visage suit une congestion du début. Une minute et demie après, ces légers phénomènes ont disparu. Le pouls de 81 est 83. La tension est restée la même une heure après.

Nous revoyons l'enfant trois heures après, l'éruption n'a pas disparu, mais elle a considérablement pâli et n'est plus prurigineuse. De 37° 2 la température est montée à 37° 5. Huit heures après, extinction complète de l'érythème.

Un ensemencement pratiqué le 30 est négatif. Néanmoins, on trouve toujours quelques traces d'albumine, ce qui fait que l'enfant ne sort que le 6 juillet complètement guérie.

OBSERVATION VII

Enfant Eugène L..., 9 ans, entré le 18 décembre 1929 pour grosse diphtérie avec haleine fétide.

En raison d'un traitement antérieur par sérum, on lui fait à son entrée un Besredka. Il reçoit 1/2 cm^3 puis 1 cm^3 puis 50 cm^3.

Sitôt après l'injection et au niveau de celle-ci se développe une plaque érythémateuse qui s'étend légèrement dans les quelques heures qui suivent. On est en face d'un accident protéique mais léger.

Puis le lendemain, urticaire généralisé.

Il reçoit deux fois 1 cm^3 de chlorure de calcium intraveineux et le troisième jour de l'éruption, celle-ci a définitivement disparu.

OBSERVATION VIII

Yvonne D..., 34 ans, infirmière à la Nouvelle Crèche des Enfants Malades, entre dans le service le 17 octobre 1929 pour diphtérie contractée dans le service.

Fausse membrane dans la crypte amygdalienne avec légère réaction ganglionnaire.

Injection de 220 cm^3 de sérum pour négativer la réaction de laboratoire.

Le 24 octobre, grosse éruption morbilliforme, généralisée, excessivement prurigineuse.

La 28 octobre, arthralgies multiples et très douloureuses avec prédominance sur toute la colonne dorsale, interdisant tout mouvement. Insomnie.

On lui fait ce jour 1 cm^3 de chlorure de calcium intraveineux. Le 29, les douleurs articulaires sont bien diminuées et la colonne cervico-dorsale reprend sa mobilité. Seulement les articulations des membres inférieurs sont prises à leur tour. Il y a gonflement. Pas de choc rotulien.

Quant au point de vue éruptif, il semble s'être accentué là où les arthralgies prédominent, c'est-à-dire aux membres inférieurs. Partout ailleurs, l'élément urticarien a considérablement pâli.

Deuxième injection de 2 cm^3 de chlorure de calcium.

Le lendemain disparition complète de l'urticaire. Les arthralgies ont disparu complètement, la malade retrouve son sourire et se lève ce même jour.

En résumé : éruption, 6 jours; arthralgies, 2 jours.

OBSERVATION IX

Marie-Louise C..., 13 ans.

Grosse diphtérie maligne, fausses-membranes recouvrant le voile du palais. Haleine extrêmement fétide. Température 38° 8.

Pas de diphtérie dans l'entourage.

Pas d'injections de sérum ni de vaccination antérieures antidiphtériques.

De son entrée dans le service de diphtérie le 15 juin 1929 au 22 juin, date à laquelle l'examen bactériologique est négativé, elle reçoit 400 cm^3 de sérum.

Le 21 juin, éruption sérique urticarienne, prurigineuse qui évolue en trois jours.

Le 26, l'éruption réapparaît et de nouveau s'éteint au bout de trois jours.

Le 1er, troisième reprise de l'éruption avec température à 39°. Cette fois, nous lui faisons du chlorure de calcium intra-veineux de la façon habituelle. Le soir même, la température est descendue à 38° 2 en même temps qu'extinction complète et définitive des accidents sériques.

OBSERVATION X

Enfant Huguette A..., 10 ans.

Diphtérie unilatérale gauche avec grosse réaction ganglionnaire du même côté. Température 40°. Quelques traces d'albumine dans les urines, et cuti-réaction négative.

L'enfant reçoit en huit jours 360 cm³ de sérum. A ce moment, grosse poussée sérique s'accompagnant d'une fièvre qui oscille entre 38° 5 et 40° et d'une paralysie du voile. On laisse évoluer cet accident sérique pendant quatre jours pendant lesquels l'enfant présente de l'insomnie, du prurit généralisé, de la fièvre.

Le cinquième jour, on lui fait 1 cm³ de chlorure de calcium à 50 %, concentration que nous avons toujours gardée pour nos essais. On observe comme toujours cette sensation de chaleur tout à fait fugace. Légère pâleur de la face. Le pouls de 10/2 est 106, la tension de 10 1/2-5 ne change pas.

Deux heures après, la température montre comme presque toujours une légère élévation, de 38° 8, elle est 39° 4, mais au lieu d'une rétrocession au moins graduelle de l'éruption, on assiste à ce moment à une intensité des phénomènes. L'enfant est couverte d'énormes vésicules confluentes et généralisées durant vingt-quatre heures. Cependant la température baisse un peu, elle se maintient à 38° 6. Le surlendemain, l'éruption pâlit pour disparaître complètement quarante-huit heures après une seule injection de chlorure de calcium.

L'enfant, qui fait une otite droite suppurée, ne quitte l'hôpital que le 15 octobre, guérie.

OBSERVATION XI

Enfant Suzanne S..., 7 ans et demi.

Croup, tubage.

Injection de sérum le jour de son entrée, soit le 29 décembre 1929.

Le 2 janvier, urticaire géante généralisée. On lui fait ce jour 1 cm³ de chlorure de calcium intra-veineux.

Temps de coagulation : 1 minute 30 secondes avant l'injection.

Après l'injection, ce temps est réduit à 50 secondes. Dix heures après le chlorure de calcium, l'éruption est parfaitement et totalement disparue.

OBSERVATION XII

Enfant Lucie F..., 5 ans.

Grosse diphtérie.

Deux jours après une première injection de sérum, ébauche d'urticaire qui disparaît presque aussitôt.

Le septième jour, éruption ortiée généralisée très prurigineuse.

Injection intra-veineuse de 1 cm^3 de chlorure de calcium. Six heures après, les éléments et le prurit ont disparu.

Le lendemain matin, à la visite rien ne reparaît.

Mais une heure après, énorme éruption à grosses bulles.

Deux heures après, elle rétrocède spontanément. Temps de coagulation avant l'injection : 2 minutes; après, 55 secondes.

OBSERVATION XIII

Enfant Jean G..., 10 ans.

Affection diphtérique. Sérum à l'entrée le 23 octobre.

Le 2, éruption sérique généralisée.

Le 4, injection de 1 cm³ de chlorure de calcium à 50 %.

Le 5, l'éruption s'intensifie, devient ortiée. Injection de 1 cm³ de chlorure de calcium.

Le 6, l'éruption s'estompe et disparaît dans le courant de la journée.

TECHNIQUE DU TRAITEMENT

Réactions générales et précautions a prendre au cours d'une injection intra-veineuse de chlorure de calcium

Nous ne nous étendrons pas sur les phénomènes perçus au cours d'une injection intra-veineuse de chlorure de calcium que chacun a pu apprécier, le mode et l'usage de ce médicament s'étant répandu en phtisiologie.

Résumons donc que, dès le début de l'injection, au cours même de celle-ci, le patient accuse un goût métallique dans la bouche en même temps qu'une sensation de chaleur, d'un « ruissellement d'eau chaude » se généralisant dans tout le corps avec sensation plus marquée aux oreilles, anus, organes génitaux. On observe également d'abord une pâleur, puis une rougeur de la face.

Il est bon que le malade soit averti de ces phénomènes, disons désagréables, qui ne durent au plus qu'une minute.

Mais, cependant, si ces injections ne sont pas douloureuses, il n'en faut pas moins prendre de grandes précautions, car on sait qu'une seule goutte de ce liquide qui est caustique sur le tissu cellulaire sous-cutané produit une violente douleur locale suivie d'une escarre et d'une ulcération excessivement lente à se cicatriser.

Aussi Puech préconise, une fois l'injection terminée, d'aspirer à plusieurs reprises un peu de sang dans la seringue pour le réinjecter ensuite dans la veine de façon « à laver les parois de l'aiguille ».

Nous avons fait quantités d'injections en suivant cette technique et nous n'avons jamais observé aucun incident.

Cependant Merklen et Dubois-Roquebert, qui employèrent ce médicament en phtisiologie, ont signalé plusieurs accidents survenus à Bicêtre (impression de strangulation avec spectation, fuite subite du sujet, etc...).

Bach, pharmacien à ce moment, impute ces accidents au verre qui, dit-il, a dû céder au chlorure de calcium une certaine quantité de soude qui a déplacé la chaux et cette chaux libre peut être à l'origine des accidents de choc. Aussi préconise-t-il de se servir d'ampoules fraîchement préparées, de préférence en verre neutre type Serax et de les tyndalliser.

Carnot déclare que la voie intra-veineuse « doit être radicalement rejetée, même en solution isotonique, à cause de la possibilité de coagulations intra-vasculaires ».

Personnellement, nous n'en avons jamais observé.

CONCLUSIONS

Aux nombreuses et diverses applications du chlorure de calcium dans le domaine thérapeutique, on peut désormais étendre le champ de son activité pour combattre efficacement les accidents post-sérothérapiques.

En effet, les injections intra-veineuses de ce sel ont une action curative et peut-être même préventive appréciable sur la maladie du sérum et en particulier sur les érythèmes, le prurit, les arthralgies.

De plus, son activité biologique est très rapide et l'équilibre des sels minéraux dans l'organisme momentanément troublé, se rétablit vivement.

En effet, tous les phénomènes pathologiques occasionnés par l'injection de sérum disparaissent au plus dans les quarante-huit heures qui suivent l'injection de chlorure de calcium. Il est rare d'avoir à recourir à une deuxième injection, au moins en ce qui concerne l'enfant que nous avons tout particulièrement étudié.

De plus la technique est extrêmement facile et quoi qu'on en ait dit exempte de danger.

Et le médecin qui peut parfois hésiter à pratiquer, alors que sa raison l'y pousse, une injection de sérum dans un cas douteux par crainte des accidents sériques si redoutés à la fois par le malade qui en souffre et par lui-même qui est impuissant à les juguler, ne

devra plus perdre un temps peut-être précieux pour la vie du sujet car le chlorure de calcium, par voie intra-veineuse, est devenu une arme de défense à peu près sûre.

Sydney RINGER avait vu loin quand en 1880 il mettait cette appréciation sur les sels de calcium : Substance médicale de la plus grande valeur qui peut être employée abondamment avec le plus grand avantage (Eighly valuable médicinal substance wich may with advantage be more extensively used).

VU ET BON A IMPRIMER :
Paris, le 5 février 1930,
Le Doyen de la Faculté de Médecine :
M. ROGER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Paris, le 5 février 1930,
Le Recteur de l'Académie :
M. CHARLETY.

Vu le Candidat
Le Président

BIBLIOGRAPHIE

FOURCROY. — Recherches sur la préparation et les propriétés médicales et sur l'administration du sel marin calcaire, 1783.

COHEN. — *Casper's Wochenschrift*, 1894, p. 743.

GIOCOMINI. — Traité philosophique et expérimental de matière médicale et de thérapeutique, 1889.

CAZENAVE. — Appendice thérapeutique au Codex, 1841 (*Union médicale*, 1847).

RABUTEAU. — Thérapeutique et pharmacologie, 1884.

VINNIER. — *Berl. Klin. Woch.*, 1878.

SPILLMANN. — Contribution à l'étude physiologique et thérapeutique du chlorure de calcium cristallisé (Thèse, Nancy, 1886).

WRIGHT. — On methods of increasing and diminisching the coagulability of blood (*British Medic. Journal*, 1894; *The Lancet*, janvier et septembre 1896).

LUSSANA. — *Société biologique*, juin 1908.

LUTEMBACHER. — Les troubles fonctionnels du cœur.

SPILLMANN. — Thèse, Nancy, 1886.

PELLE. — Le chlorure de calcium dans la transpiration. *Société médicale des hôpitaux*, octobre 1922.

RIST et AMEUILLE. — *Communicatiou Société médicale des hôpitaux*, 1922.

VEDEL et PUECH. — *Gazette des hôpitaux*, 1925.

PETZETAKIS. — *Communication Société médicale des hôpitaux*, 1914.

PORGES et PRIBAM. — Ueber den Einfluss des Calciums und die Diurese. *Zeitschr. für exper. Pathol. v. Pharmacol.*, 1908.

BLUM. — *Communication Société médicale des hôpitaux*, 1922.

BURNAND. — Note critique sur le traitement de la pleurésie séro-fibrineuse par le chlorure de calcium (*Communication Société médicale des hôpitaux*, 1923).

SILVESTRE. — *Gazetta d. Ospedale*, 1898.

WRIGHT. — *British Medic. Journal*, 1893.

SAINTON. — *Communication Société médicale des hôpitaux*, 1923.

NETTER. — *Société biolog.*, 9 mars 1907-13 avril 1907 : Les sels de calcium dans le traitement de l'urticaire.

WEILL-HALLÉ et TURPIN. — *Communication Société médicale des hôpitaux*, mars 1922.

NETTER. — Les sels de calcium dans le traitement de l'urticaire (*Société de Biolog.*, 16 mars et 13 avril 1907).

COUSIN. — Thèse, Paris, 1906.

WRIGHT. — Notes of two cases of urticaria treated by administration of calcium chloride (*Britisch Journal of Dermatology*, 1896).

MONCANY. — Thèse, Paris, 1909.

PUECH. — *Gazette des Hôpitaux*, 1925.

MERCKLEN et DUBOIS-ROQUEBERT. — *Société médicale des hôpitaux*, février 1922.

CARNOT. — La médication hémostatique.

LUMIÈRE et Mme MALESPIERRE. — *Gazette des Hôpitaux*, 1928.

LEGRAND. — *Presse Médicale*, décembre 1928.

COLEMAN. — The coagulation of blood and the effect of certain drugs and toxins upoint (*Biochemical Journal*, vol. II, p. 184-205).

SILVESTRI. — Dell azione hemostatica delle imezone endovenose di chloruro di calci.

MILKOWITCH. — *Bulletin Médical*, 1926.

VON PIRKET. — Die Serumkrankheit (*Leipzig und Wien*, 1905).

ARTHUS. — *Archives internationales de Physiologie*, 1909 1910.

RICHET. — *Société de Biologie*, 1902.

MARFAN et LE PLAY. — Recherche sur la pathogénie des accidents sérothérapiques (*Bull. Soc. médic. des hôpitaux*, 24 mars 1905).

LEMAIRE. — Thèse, Paris, 1906.

FRANCONI. — La Malattia da sero (*Lo experimentale*, octobre 1904).

WIDAL et ROSTAME. — Sur la pathogénie des accidents sériques (*Société médicale des hôpitaux*, 1905).

LEREBOULLET et BOULANGER-PILLET. — *Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie.*

IMPRIMERIE BERGER-LEVRAULT, NANCY-PARIS-STRASBOURG — 1930